

REC'D 16 NOV 2004

WIPO

PCT



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto  
is a true copy from the records of the Korean Intellectual  
Property Office.

출 원 번 호 : 10-2003-0075962  
Application Number

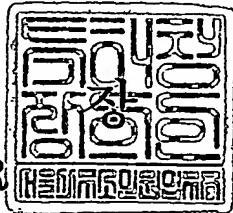
출 원 년 월 일 : 2003년 10월 29일  
Date of Application OCT 29, 2003

출 원 인 : 주식회사 엘지생명과학  
Applicant(s) LG Life Sciences Ltd.

2004 년 09 월 20 일

특 허 청

COMMISSIONER



PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

## 【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0009
【제출일자】	2003. 10. 29
【발명의 명칭】	7- 클로로-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-1,8-나프ти리дин-3-카복실산의 제조방법
【발명의 영문명칭】	Process for preparing 7-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid
【출원인】	
【명칭】	주식회사 엘지생명과학
【출원인코드】	1-2002-030835-0
【대리인】	
【성명】	최규팔
【대리인코드】	9-1998-000563-8
【포괄위임등록번호】	2002-065483-8
【발명자】	
【성명의 국문표기】	신현익
【성명의 영문표기】	SHIN,Hyunik
【주민등록번호】	590117-1776014
【우편번호】	305-380
【주소】	대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	장재혁
【성명의 영문표기】	CHANG,Jay-Hyok
【주민등록번호】	680129-1074212
【우편번호】	305-380
【주소】	대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원
【국적】	KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】 이규웅

【성명의 영문표기】 LEE, Kyu-Woong

【주민등록번호】 740311-1347916

【우편번호】 305-380

【주소】 대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원

【국적】 KR

【취지】 특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다. 대리인  
최규팔 (인)

## 【수수료】

【기본출원료】 20 면 29,000 원

【가산출원료】 1 면 1,000 원

【우선권주장료】 0 건 0 원

【심사청구료】 0 항 0 원

【합계】 30,000 원

【첨부서류】 1. 요약서·명세서(도면)\_1통

**【요약서】****【요약】**

본 발명은 에틸 3-(2,6-디클로로-5-플루오로피리딘-3-일)-3-옥소-프로파노에이트로부터 동일 용매계에서 중간체들을 별도의 분리공정 없이 반응시켜 고순도로 7-클로로-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산을 제조하는 새로운 방법에 관한 것이다.

## 【명세서】

## 【발명의 명칭】

7-클로로-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산의 제조방법 {Process for preparing 7-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid}

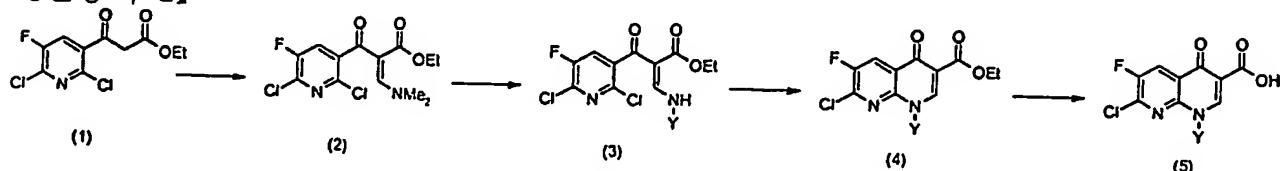
## 【발명의 상세한 설명】

## 【발명의 목적】

## 【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<1> 본 발명은 7-클로로-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산을 제조하는 새로운 방법에 관한 것이다. 좀더 구체적으로, 본 발명은 하기 반응식 1에 도시한 바에 따라 에틸 3-(2,6-디클로로-5-플루오로피리딘-3-일)-3-옥소-프로파노에이트(1)로부터 동일 용매계에서 중간체들을 별도의 분리공정 없이 반응시켜 고순도로 7-클로로-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산(5)을 제조하는 새로운 방법에 관한 것이다.

## 2&gt; 【반응식 1】



> 상기 식에서

<4> Y는 할로겐에 의해 치환되거나 비치환되고 탄소수 1 내지 5개인 칙쇄, 측쇄 또는 환형 알킬을 나타내거나, 할로겐에 의해 치환되거나 비치환된 폐닐을 나타낸다.

<5> 세균성 감염 치료에 있어서 중요한 역할을 하는 플루오로퀴놀론계 항생제의 경제적인 생산을 위해서는 상기 반응식 1의 화합물(5)를 효율적으로 생산하는 것이 매우 중요하다. 기존에 알려진 방법으로는, 예를 들면, 일본 공개 특허 평성3-74231호에 명시된 것을 언급할 수 있으며, 이 방법에서는 하기 세 단계를 거쳐 화합물(5)을 제조하고 있다.

<6> 단계 1, 3-(2,6-디클로로-5-플루오로피리딘-3-일)-3-옥소프로판산 에틸 에스테르를 트리에틸 오르토 포르메이트 및 무수 아세트산과 함께 반응시켜 2-[(2,6-디클로로-5-플루오로피리딘-3-일)카보닐]-3-에톡시 아크릴산 에틸 에스테르를 제조한다.

<7> 단계 2, 이 화합물을 사이클로프로필아민과 반응시킨다.

<8> 단계 3, 얻어진 사이클로프로필 엔아민을 다시 수소화나트륨과 함께 폐환 반응시켜 나프티리딘 에스테르를 제조한다.

<9> 그러나 상기 공정은 각 단계 별로 중간체를 분리하므로 조작이 번거롭고 수율의 손실이 발생한다.

> 또 다른 방법으로는 일본 공개 특허 2002-155081호에 개시된 방법을 들 수 있다. 이 방법에서는 전술한 방법을 개선하여 동일 용매계에서 별도의 중간체 분리과정 없이 단계 1 내지 3의 공정을 진행시키고 있다. 이 발명의 내용을 더욱 자세히 설명하면 다음과 같다.

> 단계 1, 화합물(1)과 트리에틸 오르토 포르메이트를 무수 아세트산 존재하에 가열하여 반응시키면서 연속적으로 부산물인 에탄올과 아세트산을 증류하여 제거해준 다음 반응 종결 후 잔류 트리에틸 오르토 포르메이트를 완전히 감압 증류하여 제거한다.

<12> 단계 2, 이때 얻어진 잔사를 냉각하여 톨루엔에 녹이고 이 용액에 사이클로프로필아민을 적가하여 엔아민 화합물을 제조한다.

<13> 단계 3, 마지막으로 엔아민 화합물 용액에 테트라부틸암모늄 브로마이드를 촉매량 가하고 수산화나트륨 수용액을 가하여 폐환 반응시킨 후 석출된 나프티리딘 3-카복실산 에스테르를 여과, 세척, 및 건조시켜 전체 수율 약 85%로 화합물(5)를 얻는다.

14> 이 방법은 화합물(1)로부터 나프티리딘 에스테르를 중간체 분리 과정 없이 제조하는 장점이 있는 반면, 다음과 같은 단점이 있다.

5> 단계 1의 반응은 많은 문헌을 통해 알려지고 기준에 널리 사용되어온 보편적인 방법이다[WO 89/06649, EP 0 160 578 A1]. 그러나 산업적 측면에서는 몇 가지 문제점을 내포한다. 첫째, 반응을 종료한 다음 감압 증류를 통하여 트리에틸 오르토 포르메이트를 제거해야 하는데 이 방법은 많은 시간이 걸리고 증류 중말점에 있어서 트리에틸 오르토 포르메이트를 완전하게 제거하기 힘들다. 둘째, 트리에틸 오르토 포르메이트를 완전하게 제거하지 못하였을 경우, 남아있는 트리에틸 오르토 포르메이트가 다음 단계에 투입된 사이클로프로필아민과 반응하여 부산물을 생성하므로 정제가 어렵다.

#### 【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

따라서 본 발명자들은 상기 일본 공개 특허 2002-155081호의 단점을 더욱 개선하고 장점은 계승하고자 노력하여 본 발명에 이르게 되었다. 즉, 본 발명자들은 지속적인 연구의 결과, 반응물질로서 트리에틸 오르토 포르메이트 대신 좀더 효과적이면서 부작용이 없는 물질인 디메틸포름알데히드 디알킬아세탈을 사용하면서 중간체의 분리 과정 없이 동일 용매계의 동일

용기(one-pot)내에서 반응을 연속적으로 진행시키면 번잡한 조작을 수행할 필요 없이 단시간에 고수율 및 고순도로 목적하는 1,8-나프티리딘-3-카복실산 유도체를 제조할 수 있음을 발견하고 본 발명을 완성하였다.

17> 따라서 본 발명은 반응물질로서 디메틸포름알데히드 디알킬아세탈을 사용하고, 화합물(1)로부터 화합물(5)에 이르는 과정을 중간체의 분리없이 동일 용매계의 동일 용기내에서 연속으로 수행하는 것을 특징으로 하는 1,8-나프티리딘-3-카복실산 유도체의 제조방법을 제공한다.

18> 이하, 본 발명을 더욱 자세히 설명한다.

### 【발명의 구성 및 작용】

9> 본 발명은 중간체 분리 없이 동일 용매계의 동일 용기내에서 하기 단계를 포함한 반응과정을 연속적으로 수행함을 특징으로 하여 하기 화학식 5의 1,8-나프티리딘-3-카복실산 유도체를 제조하는 방법에 관한 것이다:

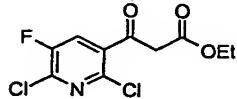
> (가) 하기 화학식 1의 화합물을 용매 중에서 산 촉매 존재하에 화학식  $\text{Me}_2\text{NCH(OR)}_2$ 의 디메틸포름알데히드 디알킬아세탈과 반응시켜 하기 화학식 2의 화합물을 제조하는 단계,

> (나) 화학식 2의 화합물을 화학식  $\text{YNH}_2$ 의 아민과 반응시켜 하기 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계,

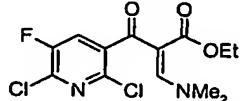
> (다) 화학식 3의 화합물을 4급 암모늄염 및 염기의 존재하에 폐환 반응시켜 하기 화학식 4의 1,8-나프티리딘-3-카복실산 에스테르를 제조하는 단계, 및

> (라) 화학식 4의 에스테르를 산의 존재하에 가수분해시켜 화학식 5의 1,8-나프티리딘-3-카복실산 유도체를 제조하는 단계:

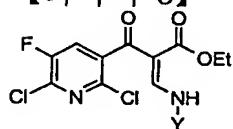
&lt;24&gt; 【화학식 1】



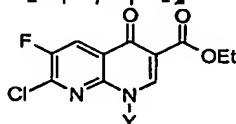
&lt;25&gt; 【화학식 2】



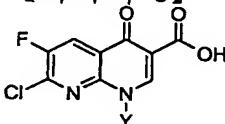
&lt;26&gt; 【화학식 3】



&lt;27&gt; 【화학식 4】



&lt;28&gt; 【화학식 5】



&lt;29&gt; 상기 식에서

&lt;30&gt; R은 탄소수 1 내지 9의 직쇄, 측쇄, 또는 환형 알킬을 나타내거나, 벤질을 나타내고,

&lt;31&gt; Y는 할로겐에 의해 치환되거나 비치환되고 탄소수 1 내지 5개인 직쇄, 측쇄 또는 환형 알킬을 나타내거나, 할로겐에 의해 치환되거나 비치환된 폐닐을 나타낸다.

&lt;32&gt; 상기 각 단계에 대하여 좀더 자세히 설명한다.

&lt;33&gt; [단계 (가)]

<34>



<35>

먼저, 상기 단계 (가) 내지 (라)에서 사용하는 용매는 할로제화알킬 또는 반염족 타arks

소계 용매이다. 이중 할로겐화알킬로는 염화메틸렌, 1,2-디클로로에탄 등을 들 수 있고, 방향족 탄화수소계 용매로는 벤젠, 클로로벤젠, 1,2-디클로로벤젠, 틀루엔, 크실렌 등, 바람직하게는 1,2-디클로로벤젠 또는 틀루엔을 들 수 있다. 용매는 화학식 1의 화합물에 대하여 3 내지 15부피배, 바람직하게는 4 내지 10부피배, 더욱 바람직하게는 6부피배의 양으로 사용한다.

36

반응물질로 사용되는 디메틸포름알데히드 디알킬아세탈[ $\text{Me}_2\text{NCH}(\text{OR})_2$ ]에서 R의 구체적인  
는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸, 네오펜틸, 벤질, 사이클로헥실 등, 바  
하게는 메틸, 에틸, 이소프로필 등, 더욱 바람직하게는 메틸을 언급할 수 있다. 디메틸포  
데히드 디알킬아세탈은 화학식 1의 화합물에 대하여 몰비로 1 내지 3당량, 바람직하게는 1  
1.5당량, 더욱 바람직하게는 1.05 내지 1.15당량을 사용한다.

37>

산 측면로는 아세트산, 프로피온산, 부탄산 등과 같은 카복실산, 바람직하게는 아세트산을 언급할 수 있다. 이중 아세트산은 화학식 1의 화합물에 대하여 몰비로 0.05 내지 0.6 당량, 바람직하게는 0.1 내지 0.4 당량, 더욱 바람직하게는 0.2 내지 0.3 당량을 사용한다.

88

단계 (가)의 반응에서 화학식 1의 화합물, 디메틸포름알데히드 디알킬아세탈, 산 촉매, 및 용매의 혼합 순서는 반응에 영향을 끼치지 않으므로 공정의 편의에 따라 어떤 순서로도 혼합될 수 있다. 반응 온도는 0 내지 50°C, 바람직하게는 10 내지 40°C, 더욱 바람직하게는 20 내지 30°C이다.

<39> 따라서 본 발명에 따른 방법의 단계 (가)는 화학식 1의 화합물을 6부피배량의 툴루엔 중에서 1.05 내지 1.15 몰 당량의 디메틸포름알데히드 디메틸아세탈과 0.2 내지 0.3 몰 당량의 아세트산과 함께 20 내지 30℃에서 반응시키는 것이 가장 바람직하다.

<40> 단계 (가)의 반응을 통해 생성된 화학식 2의 화합물에서 나타낸 엔아민 구조는 토토머화를 통해 E/Z 형태가 가능하며 두 가지 모두를 나타낸다.

41> [단계 (나)]

42> 

3-3) 단계 (가)의 공정에 따라 제조된 화학식 2 화합물의 반응액에 화학식  $Y\text{NH}_2$ 의 아민을 첨가한다. 이때 Y의 구체적인 예로는 비치환된 알킬로서 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸 등을 언급할 수 있고, 이중 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 측쇄 알킬이 바람직하며, 더욱 바람직한 것은 메틸, 에틸, 프로필이다. 할로겐으로는 불소, 염소, 브롬, 요오드 등을 언급할 수 있고, 이중 불소와 염소가 바람직하다. 할로겐 원자로 치환된 알킬의 구체적인 예로는 클로로메틸, 2-클로로에틸, 플루오로메틸, 1-플루오로에틸, 2-플루오로에틸 등을 언급할 수 있고, 바람직하게는 플루오로메틸, 2-플루오로에틸을 언급할 수 있다. 환형 알킬의 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등을 언급할 수 있고, 이 환형 알킬에 불소, 염소, 브롬, 요오드 등의 할로겐, 더욱 바람직하게는 염소와 불소가 어느 위치에든 치환될 수 있으며, 바람직하게는 2-플루오로사이클로프로필, 2,2-디플루오로사이클로프로필, 2-클로로-2-플루오로사이클로프로필 등, 보다 바람직하게는 사이클로프로필 또는 2-플루오로사이클로프로필을 언급할 수 있다. 또한, 할로겐에 의해 치환되거나 비치환된

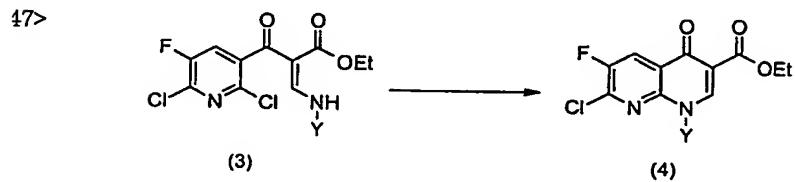
페닐의 구체적인 예로는 페닐, 2,4-디플루오로페닐, 바람직하게는 2,4-디플루오로페닐을 언급 할 수 있다. 본 발명에서는 사이클로프로필이 가장 바람직하다.

<44> 상기 아민을 이용하여 화학식 3의 화합물을 제조함에 있어서,  $\text{YNH}_2$ 의 아민은 화학식 1의 화합물에 대하여 0.9 내지 2몰 당량, 바람직하게는 1.0 내지 1.5 몰 당량, 더욱 바람직하게는 1.1 내지 1.3 몰 당량, 가장 바람직하게는 1.1 내지 1.2 몰 당량 사용한다. 이 반응을 수행함에 있어서 전 단계 반응 용액에 혼합 교반의 편의에 따라 동일한 용매를 추가할 수도 있으며 그 양은 화학식 1의 화합물에 대하여 0 내지 5부피배이지만 바람직하게는 첨가하지 않는 것이 반응 속도와 반응 용적의 측면에서 가장 유리하다. 이때, 반응 온도는 0 내지 50°C, 바람직하게는 10 내지 40°C, 더욱 바람직하게는 20 내지 30°C이다.

<5> 상기 반응에서 얻어진 화학식 3의 화합물을 함유하는 용액은 반응 부산물로

생성된 알콜과 과량의 미반응  $\text{YNH}_2$ , 그리고 화학식 2의 화합물로부터 이탈된 디메틸아민을 포함하고 있다. 따라서 이를 부산물 및 미반응 물질을 세척하여 제거하는 것이 바람직하며, 세척 방법으로는 묽은 산 수용액을 이용하고 층 분리 후 제거하는 것이 좋다. 이 때 사용하는 산 수용액으로는 묽은 황산, 묽은 염산, 묽은 인산 또는 황산 수소 칼륨 등의 무기산 수용액을 사용할 수 있고, 타르타르산, 시트르산 등의 유기산 용액도 사용할 수 있다. 세척 시 pH는 1 내지 6, 바람직하게는 2 내지 5이며, 더욱 바람직하게는 3 내지 4이다. 이러한 목적으로 산 수용액을 사용함에 있어서, 화학식 3의 화합물을 포함한 반응액에 잔류할 수소 양이온의 측면을 고려할 때 타르타르산, 시트르산 등의 유기산을 사용하는 것이 더욱 바람직하고 가장 바람직한 것은 시트르산을 사용하는 것이다. 시트르산을 사용하는 경우 수용액의 농도로는 3 내지 30%가 바람직하고, 더욱 바람직하게는 5 내지 20%, 더더욱 바람직하게는 10 내지 15% 농도로 사용한다. 세척 온도는 10 내지 50°C이며 바람직하게는 25 내지 45°C이고 더욱 바람직하게는 30 내지 40°C이다. 세척의 횟수는 필요에 따라 1회 또는 수회 할 수 있으나 상기 바람직한 농도의 시트르산을 알맞은 온도로 사용할 경우 1회로 충분하며, 충분리 후 남은 유기 반응액 층은 필요에 따라 중성의 물로 한번 더 세척할 수 있다.

46> [단계 (다)]



18) 단계 (나)에서 얻어진 화학식 3의 화합물을 동일 용매계에서 4급 암모늄염 및 염기의 존재하에서 폐환 반응시키면 화학식 4의 화합물이 얻어진다.



60075962

출력 일자: 2004/9/21

<49> 이 공정에서 사용되는 4급 암모늄염( $R_4NX$ )에서 R은 탄소수 1 내지 18개의 칙쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 벤질 등이며 4개의 R은 서로 같거나 다를 수 있고, X는 할로겐,  $HSO_4^-$  또는 수산기이며, 여기서 할로겐은 염소, 브롬, 요오드 등이다. 이 공정에서는 통상 벤질트리알킬암모늄염, 테트라메틸암모늄염, 테트라에틸암모늄염, 테트라부틸암모늄염, 또는 상품명 "Aliquat 336" 또는 "Adogen 464" 등을 사용할 수 있다. 바람직하게는 벤질트리에틸암모늄 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드나 테트라에틸암모늄 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드, 혹은 테트라부틸암모늄 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드를 사용하고, 더욱 바람직하게는 테트라부틸암모늄 브로마이드를 사용한다. 그러나 반응의 편의에 따라 상기 언급한 종류 중에서 선택된 어떤 4급 암모늄염이라도 사용할 수 있다. 4급 암모늄염은 그 자체로 사용하거나 수용액 상태로 사용할 수 있으며 사용량은 화학식 1의 화합물에 대하여 0.001 내지 1 몰 당량, 바람직하게는 0.01 내지 0.1 몰 당량, 더욱 바람직하게는 0.03 내지 0.05 몰 당량이다.

<50> 사용된 4급 암모늄염( $R_4NX$ )에서 X가 할로겐 또는  $HSO_4^-$ 인 경우 염기의 사용은 필수적인 반면, X가 수산기인 경우 4급 암모늄염 자체가 염기의 역할을 수행하므로 추가 염기의 사용은 임의적이다. 사용가능한 염기로는 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨, 또는 4급 암모늄 하이드록사이드 등의 수용액을 예시할 수 있고, 바람직하게는 수산화나트륨 또는 수산화칼륨의 수용액을 사용한다. 이 공정에서 해당 염기의 사용량은 화학식 1의 화합물에 대하여 0.9 내지 1.5 몰 당량, 바람직하게는 1.0 내지 1.3 몰 당량, 더욱 바람직하게는 1.1 내지 1.2 몰 당량이다. 상기 염기들은 종래 사용하던 수소화나트륨 등에 비하여 취급의 안전성이 높아서 바람직하다.

<51> 한편, 4급 암모늄염과 염기의 혼합계를 사용하는 대신 4급 암모늄 하이드록사이드의 수용액을 사용하여도 무방하며, 이때 사용량은 화학식 1의 화합물에 대하여 0.9 내지 1.5 몰 당

량, 바람직하게는 1.0 내지 1.3 몰 당량, 더욱 바람직하게는 1.05 내지 1.15 몰 당량이다. 이러한 반응조건에서 진행할 때 반응 온도는 10 내지 60°C, 바람직하게는 20 내지 50°C, 더욱 바람직하게는 25 내지 35°C이다. 이렇게 높지 않은 온도에서 반응을 수행하면서도 통상 1 내지 2시간으로 반응이 종결되므로 반응 생산성이 향상되며, 불순물의 생성도 억제되는 장점이 있다.

52>

[단계 (라)]

53> 

54) 단계 (다)에서 제조된 화학식 4의 화합물을 함유하는 반응액에 산 수용액을 가하고 가수분해한 다음 석출된 결정을 여과하여 화학식 5의 화합물을 얻는다.

5) 가수분해를 위해서 사용하는 산으로는 염산 또는 황산, 바람직하게는 진한 염산을 사용하며, 화학식 1의 화합물에 대하여 1.5 내지 9 몰 당량, 바람직하게는 3 내지 6 몰 당량, 더욱 바람직하게는 4 내지 5 몰 당량을 사용한다. 특히, 염산을 사용하는 경우 10 내지 35% 농도의 염산 수용액을 사용할 수 있고, 편의에 따라 35% 염산 수용액을 사용하는 것이 바람직하다.

» 반응 온도는 상온 내지 120°C가 가능하며, 바람직하게는 60 내지 120°C, 더욱 바람직하게는 110 내지 120°C에서 반응을 수행한다. 반응이 종결되면 반응액을 냉각시키고 생성된 고체를 여과한 다음 물과 유기 용매로 여과된 고체 화합물을 세척하고 건조시켜 목적하는 화학식 5의 화합물을 90% 이상의 높은 전체 수율 및 고순도로 얻는다.

<57> 상기 설명한 바와 같이, 본 발명에 따른 제조 방법은 각 단계에서 생성되는 중간체를 분리해내는 조작 없이 모든 공정을 동일한 용기 내에서 용매의 변화 또는 추가 없이 행하기 때문에 분리 조작, 용매 교환, 반응기 교환, 반응기 세척 등의 조작이 필요치 않아 제조 방법이 대폭적으로 간략화 되었으며 분리 정제 과정의 생략으로 인하여 수획량의 손실을 최소화한 장점이 부각된다.

<58> 이하 본 발명을 하기 실시예에 의거하여 보다 구체적으로 설명한다. 그러나 하기 실시예는 본 발명에 대한 이해를 돋기 위한 것일 뿐, 어떤 의미로든 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

### 【발명의 효과】

59> 실시예 1

60> 7-클로로-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산의 제조 [테트라부틸암모늄 하이드록사이드의 사용]

61> 3-(2,6-디클로로-5-플루오로피리딘-3-일)-3-옥소-프로판산 에틸 에스테르 [화합물(1): 10.0 g, 35.7 mmol]와 툴루엔 [60 mL]을 혼합하고 상온에서 디메틸포름알데히드 디메틸아세탈 [4.68 g, 39.3 mmol]과 아세트산 [0.53 g, 8.9 mmol]을 가하여 상온에서 30분간 교반하였다. 3-(2,6-디클로로-5-플루오로피리딘-3-일)-3-옥소-프로판산 에틸 에스테르 화합물(1)이 다 사라짐을 HPLC로 확인한 다음 사이클로프로필아민 [2.24 g, 39.3 mmol]을 가하고 30분간 교반하였다. 이 때 화합물 (2)가 다 사라짐을 HPLC로 확인하고 10% 시트르산 수용액으로 반응액을 세척하였다. 충분히 후 분리된 유기층을 증류수로 세척하고 테트라부틸암모늄 하이드록사이드

25% 수용액 [40 g, 39.3 mmol]을 가하고 한시간 더 교반하였다. HPLC로 화합물 (3)이 다 소모되었음을 확인하고 반응액에 진한 염산 [14.7 mL, 146 mmol]을 가하고 10시간동안 가열 환류하였다. 반응액을 냉각시킨 다음 여과하고 이소프로판을과 증류수, 다시 이소프로판을로 세척하고 건조시켜 백색 결정의 표제화합물(5)를 9.4 g 얻었다.

<62> 총 수율: 93.1 %

<63> HPLC 순도: 98.6%

<64> 실시예 2

65> 7-클로로-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산의 제조 [테트라부틸암모늄 하이드록사이드와 수산화나트륨의 사용]

66> 3-(2,6-디클로로-5-플루오로피리딘-3-일)-3-옥소-프로판산 에틸 에스테르 [화합물(1): 10.0 g, 35.7 mmol]과 툴루엔 [70 mL]을 혼합하고 실시예 1에서와 동일한 방법에 따라 화합물 (3)까지 제조하였다. 이 반응액에 증류수 [10 mL]를 첨가한 후 40% 테트라부틸암모늄 하이드록사이드 수용액 [2.32 g, 3.57mmol]과 10N 수산화나트륨 [3.93 mL, 39.3 mmol]을 가하여 폐환 반응을 진행하였다. 1시간 30분 후 반응액에 진한 염산 16.7 mL를 가하고 8시간 동안 가열 환류하여 가수분해하였다. 반응액을 냉각시키고 생성된 고체를 여과한 다음 실시예 1에서와 동일한 방법으로 세척하고 건조시켜 목적하는 표제화합물(5)을 백색 결정으로 9.3 g 얻었다.

7> 총 수율: 92.1%

8> HPLC 순도: 99.9%

<69> 실시예 3

<70> 7-클로로-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복

### 실산의 제조

<71> 3-(2,6-디클로로-5-플루오로피리딘-3-일)-3-옥소-프로판산 에틸 에스테르 [화합물(1):

85.0 kg, 303 mol]와 틀루엔 [808 kg]을 혼합하고 여기에  $\text{Me}_2\text{NCH}(\text{OMe})_2$  [40.8 kg] 및 아세트산 [4.56 kg]을 가하여 상온에서 50분간 교반하였다. 반응액에 사이클로프로필아민 [22.53 kg]을 가하고 25 내지 35°C에서 50분간 교반하였다. 반응액을 미리 제조한 10% 시트르산 수용액으로 세척하고 다시 물로 수세하였다. 총 분리하여 수층을 제거한 다음 테트라부틸암모늄 브로마이드 [4.88 kg]와 25% 수산화나트륨 수용액 [53 kg]을 가하였다. 반응액을 2시간 동안 교반한 다음 35% 염산 수용액 [142 kg]을 넣고 가열 환류하였다. 약 8시간 후 반응액을 냉각시키고 약 50 kg의 물을 더 추가한 후 수층을 분리하여 제거하였다. 반응액을 물로 한 번 더 세척하고 분리된 유기층에 존재하는 고체 화합물을 여과한 다음 이소프로판올과 물, 다시 이소프로판올로 세척하였다. 얻어진 고체를 가온 상태에서 진공 건조하여 목적하는 표제화합물을 77 kg의 백색 결정으로 얻었다.

72> 총 수율: 90%

73> HPLC 순도 99.9%

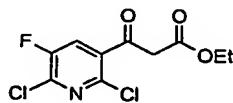
## 【특허청구범위】

## 【청구항 1】

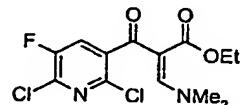
중간체 분리 없이 동일 용매계의 동일 용기내에서 하기 단계를 포함한 반응공정을 연속적으로 수행함을 특징으로 하여 하기 화학식 5의 1,8-나프티리딘-3-카복실산 유도체를 제조하는 방법:

- (가) 하기 화학식 1의 화합물을 용매 중에서 산 촉매 존재하에 화학식  $\text{Me}_2\text{NCH(OR)}_2$ 의 디메틸포름알데히드 디알킬아세탈과 반응시켜 하기 화학식 2의 화합물을 제조하는 단계,
- (나) 화학식 2의 화합물을 화학식  $\text{YNH}_2$ 의 아민과 반응시켜 하기 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계,
- (다) 화학식 3의 화합물을 4급 암모늄염 및 염기의 존재하에 폐환 반응시켜 하기 화학식 4의 1,8-나프티리딘-3-카복실산 에스테르를 제조하는 단계, 및
- (라) 화학식 4의 에스테르를 산의 존재하에 가수분해시켜 화학식 5의 1,8-나프티리딘-3-카복실산 유도체를 제조하는 단계:

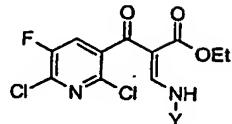
## [ 화학식 1]



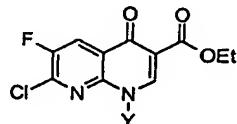
## [ 화학식 2]



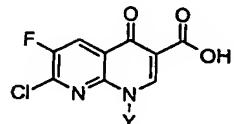
## [화학식 3]



【화학식 4】



【화학식 5】



상기 식에서

R은 탄소수 1 내지 9의 직쇄, 측쇄, 또는 환형 알킬을 나타내거나, 벤질을 나타내고,

Y는 할로겐에 의해 치환되거나 비치환되고 탄소수 1 내지 5개인 직쇄, 측쇄 또는 환형 알킬을 나타내거나, 할로겐에 의해 치환되거나 비치환된 페닐을 나타낸다.

【청구항 2】

제1항에 있어서, R이 메틸인 방법.

【청구항 3】

제1항에 있어서, 용매가 톨루엔인 방법.

【청구항 4】

제1항에 있어서, 화학식  $\text{Me}_2\text{NCH}(\text{OR})_2$ 의 디메틸포름알데히드 디알킬아세탈을 화학식 1의 화합물에 대하여 1.05 내지 1.15 몰 당량으로 사용하는 방법.

## 【청구항 5】

제1항에 있어서, 단계 (가)에서 산 촉매로 아세트산을 화학식 1의 화합물에 대하여 0.2 내지 0.3 몰 당량 사용하는 방법.

## 【청구항 6】

제1항에 있어서, 화학식  $Y\text{NH}_2$ 의 아민이 사이클로프로필아민인 방법.

## 【청구항 7】

제1항에 있어서, 화학식  $Y\text{NH}_2$ 의 아민을 화학식 1의 화합물에 대하여 1.1 내지 1.2 몰 당량 사용하는 방법.

## 【청구항 8】

제1항에 있어서, 단계 (나)의 반응 후 반응액을 시트르산 수용액으로 세척하는 방법.

## 【청구항 9】

제1항에 있어서, 단계 (다)의 반응에서 염기로 테트라부틸암모늄 하이드록사이드 수용액을 사용하는 방법.

## 【청구항 10】

제1항에 있어서, 단계 (라)의 반응에서 친한 염산 수용액을 사용하여 가열환류하는 방법.